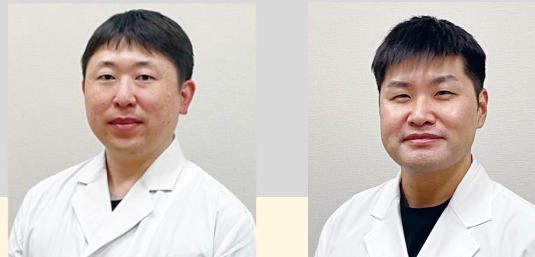


人工核酸の伸長が可能な 改変ポリメラーゼの開発



01 研究の背景・目的

アプタマーは標的分子に対して特異的に結合することのできる核酸分子であり、分子標的薬としての利用が期待されています。

しかし、一般的なアプタマーはDNA・RNAで構成されており、生体内の酵素により容易に分解されてしまいます。そこで、化学修飾を施した人工核酸をアプタマーに利用することで、生体内酵素による分解を回避することができます。

人工核酸アプタマーの開発のためには人工核酸の伸長反応が必要になりますが、当研究室では特殊な改変ポリメラーゼを開発することで、この問題の解決を図っています。実際に、人工核酸である LNA や 2'-O-methyl RNA を伸長可能な改変ポリメラーゼの開発に成功しています(WO2016/153053)。

現在、人工核酸の種類の更なる拡充に向けて、改変ポリメラーゼの開発を進めています。人工核酸アプタマー等の核酸医薬開発や改変ポリメラーゼの応用技術に関する技術支援の期待に応えていきたいと考えています。

人工核酸スクリーニングプロジェクト
リーダー 笠原 勇矢 / 研究員 星野 秀和

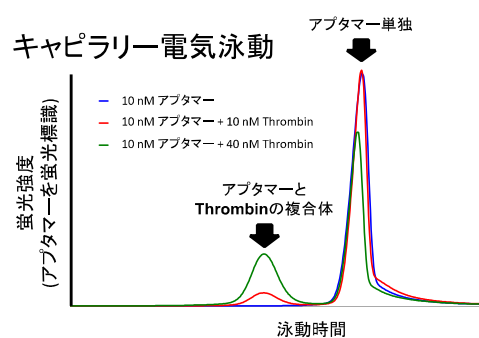
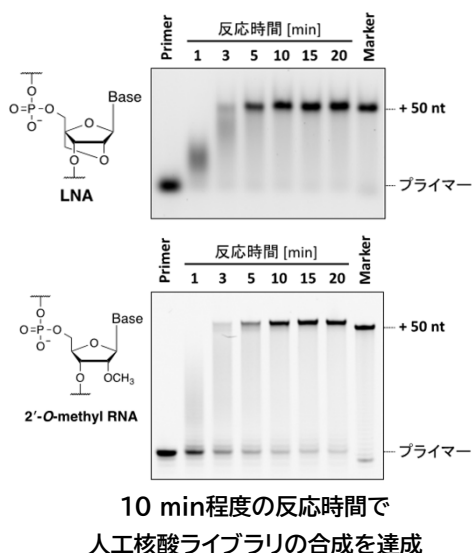
02 研究内容(特徴・独自性)

● 概要

KOD DNAポリメラーゼの構造解析データを元に変異を導入し、LNA と 2'-O-methyl RNA を伸長可能な独自の改変ポリメラーゼを開発しました。改変ポリメラーゼを用いることで人工核酸アプタマーの選別を実施しました。



KOD DNAポリメラーゼの
構造情報を元に複数箇所に
変異を導入



LNA と 2'-O-methyl RNA の混合
ライブラリから抗トロンビンアプタマー
($K_d = 34 \pm 4$ nM) を取得
(Hoshino, H. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, 21530-21537)

● 現状

伸長可能な核酸の種類は LNA, 2'-O-methyl RNA, RNA, 2'-O-alkyl修飾核酸, 2'-MOEなどがあります。人工核酸を鋳型にDNAを伸長することも可能です。180種類以上の改変ポリメラーゼを保有しており、更なる変異導入による機能向上も進めています。

👍 アピールポイント (期待される効果・応用)

- 人工核酸アプタマーの取得には、高い正確性と伸長効率を両立した改変ポリメラーゼ (特許取得済) を用いています。
- LNA, 2'-O-methyl RNA以外の人工核酸にも利用可能です。
- 180種類以上の改変ポリメラーゼを保有しています。
- 核酸医薬の研究進展および実用化における課題の克服において、ご興味がありましたら、ご連絡をお願いいたします。

人工核酸スクリーニングプロジェクト

<https://www.nibn.go.jp/activities/XNA-Screening-and-Design.html>



関連する情報

[特許] WO2016/153053
特許第6826275号 (日本)

[論文] Hoshino, H. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, 21530-21537.

研究キーワード

核酸医薬、人工核酸アプタマー、酵素合成

是非、ご相談ください